

N-Aryl biscarboxamide derivs. - useful as vascular spasmolytic and hypotensive medicaments**Patent Assignee:** BAYER AG**Inventors:** GARTHOFF B; KNORR A; NIEMERS E; ROSENTRETE U; STEGELMEIE H**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 3305569	A	19840823	DE 3305569	A	19830218	198435	B
EP 119428	A	19840926	EP 84101205	A	19840207	198439	
JP 59163353	A	19840914	JP 8424535	A	19840214	198443	
DK 8400766	A	19840819				198446	
ZA 8401183	A	19840813	ZA 841183	A	19840217	198501	
ES 8503643	A	19850616	ES 538151	A	19841130	198549	
ES 8607916	A	19861116				198704	

Priority Applications (Number Kind Date): DE 3305569 A (19830218)**Cited Patents:** 4. journal ref.; A3...8510; GB 1225672; No search report pub.**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 3305569	A		41		
EP 119428	A	G			

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE**Abstract:**

DE 3305569 A

Biscarboxamides of formula R1NHCO-A-CONHR2 (I) and their salts are new. R1=(a) aryl opt. substd. by halogen, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, mono- or di(1-4C alkyl)amino, OH, SH, NH2, NO2, CN and/or CF3 or (b) 5- or 6-membered heteroaryl with 1 or 2 N, O or S atoms, opt. monosubstd. by halogen, CF3, NO2, CN or 1-4C alkyl, alkoxy or alkylthio; R2=branched alkyl or cycloalkyl; A=a single bond, alkylene, alkenylene, CH2SCH2, CH2OCH2, cycloalkylene or 5- or 6-membered heteroarylene with 1 or 2 N, O or S atoms. (I) where R1=heteroaryl, provided that A is not a single bond when R1=pyridyl, is new.

USE - (I) have vascular spasmolytic and hypotensive activity and may be used for prophylaxis of ischaemic heart disease, therapy of hypertension and treatment of cerebral and peripheral circulatory disorders.

0/0

Biscarboxamides for treating diseases, and process for their preparation.

Patent Number: EP0119428, A3

Publication date: 1984-09-26

Inventor(s): NIEMERS EKKEHARD DR; ROSENTRETER ULRICH DR; GARTHOFF BERNWARD DR; KNORR ANDREAS DR; STEGELMEIER HARTMUT DR

Applicant(s): BAYER AG (DE)

Requested Patent: DE3305569

Application Number: EP19840101205 19840207

Priority Number (s): DE19833305569 19830218

IPC Classification: C07C103/30; C07C149/23; C07D213/75; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; A61K31/16; A61K31/44

EC Classification: C07C233/07, C07D213/75B2, C07D213/75B8, C07D213/82I, C07D401/12, C07D405/12

Equivalents: DK76684, ES8503643, ES8607916, JP59163353, ZA8401183

Cited Documents: GB1225672

Abstract

Bis(carboxamide) compounds of the formula  for use in the treatment of diseases, several processes for their preparation according to variant A  or variant B  and medicaments containing bis (carboxamide) compounds as active substance.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



⑩ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3305569 A1

② Aktenzeichen: P 33 05 569.6
② Anmeldetag: 18. 2. 83
④ Offenlegungstag: 23. 8. 84

⑤ Int. Cl. 3:
C07C 103/78

C07C 103/76
C07C 103/34
C07C 103/58
C07C 103/60
C07C 103/38
C07C 149/23
A61K 31/16
A61K 31/44
A61K 31/39
A61K 31/38
A61K 31/34

DE 3305569 A1

⑥ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑦ Erfinder:
Rosentreter, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr.; Niemers, Ekkehard, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal, DE; Stegelmeier, Hartmut, Dipl.-Chem. Dr., 4010 Hilden, DE; Knor, Andreas, Dipl.-Biol. Dr., 5600 Wuppertal, DE; Garthoff, Bernward, Dr., 4010 Hilden, DE

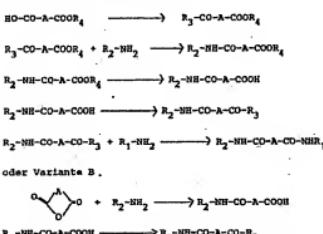
Ergebnis

⑥ Bis-carboxamide zur Bekämpfung von Erkrankungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Bis-(carboxamid)-Verbindungen der Formel



zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Variante A
 $HO-CO-A-COOR_4 \leftarrow R_2-CO-A-COOR_4$
 $R_2-CO-A-COOR_4 + R_2-NH_2 \rightarrow R_2-NH-CO-A-COOR_4$
 $R_2-NH-CO-A-COOR_4 \leftarrow R_2-NH-CO-A-COOH$
 $R_2-NH-CO-A-COOH \rightarrow R_2-NH-CO-A-CO-R_3$
 $R_2-NH-CO-A-CO-R_3 + R_1-NH_2 \rightarrow R_2-NH-CO-A-CO-NHR_1$
oder Variante B



+ $R_2-NH_2 \leftarrow R_2-NH-CO-A-COOH$
 $R_2-NH-CO-A-COOH + R_2-NH-CO-A-CO-R_3$
 $R_2-NH-CO-A-CO-R_3 + R_1-NH_2 \rightarrow R_2-NH-CO-A-CO-NHR_1$
sowie Arzneimittel enthaltene Bis-(carboxamid)-verbindungen als Wirkstoff.

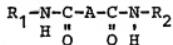
DE 3305569 A1

18.02.83

- 23 -

Patentansprüche

1. Bis-(carboxamid)-Verbindungen der Formel I



in der

- 5 R_1 einen Arylrest, der gegebenenfalls substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmercapto, jeweils C_1-C_4 -Dialkylamino, C_1-C_4 -Monoalkylamino, Hydroxy, Mercapto, Amino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder
- 10 einen Heteroarylrest mit 5-6 Ringatomen, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, der gegebenenfalls einfach substituiert ist aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmercapto darstellt,
- 15 R_2 einen verzweigten Alkylrest oder einen Cycloalkylrest bedeutet,
- 20 A eine Einfachbindung, einen Alkylenrest, einen Alkenylrest eine Gruppe der Formel $-CH_2-S-CH_2-$ oder $-CH_2-O-CH_2-$, einen bivalenten Cycloalkylenrest, einen bivalenten

18.02.83

2

- 24 -

Heteroarylrest mit 5-6 Ringatomen, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, darstellt,

5 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, zur Bekämpfung von Erkrankungen.

2. Bis-(carboxamid)-Verbindungen gemäß Formel 1 in Anspruch 1, in der

- 10 R₁ einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls 1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkymercaptopo, jeweils C₁-C₄-Di-alkylamino, oder einen Heteroarylrest mit 15 5-6 Ringatomen darstellt, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, der gegebenenfalls einfach substituiert ist aus der Gruppe Halogen, Trifluor-methyl, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkymercaptopo,
- 20 R₂ einen verzweigten C₄-C₁₀-Alkylrest oder einen C₆-C₁₀-Cycloalkylrest darstellt,
- A eine Einfachbindung, einen C₁-C₅-Alkylenrest, einen C₂-C₆-Alkenylrest, einen bivalenten C₄-C₆-Cycloalkylenrest, eine Gruppe

5

der Formel $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3-$ oder $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
 einen bivalenten C_6-C_7 -Cycloalkenylrest,
 einen C_6-C_{10} -Arylenrest oder einen Hetero-
 arylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen,
 Imidazol, Oxazol, Thiazol, Pyrazol, Pyrazin
 oder Pridin, darstellt,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Be-
 kämpfung von Erkrankungen.

10

3. Bis-(carboxamid)verbindungen gemäß Formel I und An-
 spruch 1, in der

15

R_1 einen Phenylrest darstellt, der gegebenen-
 falls 1-3 mal substituiert ist durch gleich
 oder verschiedene Substituenten aus der
 Gruppe Halogen, Trifluormethyl, C_1-C_4 -
 Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmercapto,
 oder Pyridyl oder Pyrimidyl darstellt, wel-
 che gegebenenfalls einfach substituiert
 sind aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl,
 C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmer-
 capto,

20

R_2 einen verzweigten C_4-C_{10} -Alkylrest dar-
 stellt,

25

A eine Einfachbindung einen C_2-C_4 -Alkylen
 oder Alkenylrest darstellt oder eine Gruppe
 der Formel $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

18.02.83

6. Bis-(carboxamid)verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1-4, in der

R₁ einen erwähnten Heteroarylrest darstellt,

5 A und R₂ die erwähnten Substituentendefinitionen besitzen,

mit der Ausnahme, daß A keine Einfachbindung darstellt, falls R₁ eine Pyridylgruppe bedeutet.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1-4.

- 10 8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1-4 gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

- 15 9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Ansprüchen 1-4 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

- a) eine Verbindung der Formel II



(II)

- 20 in bekannter Weise in eine Verbindung der Formel III

bedeutet, oder eine Phenylengruppe oder einen bivalenten Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

5 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, zur Bekämpfung von Erkrankungen.

4. Bis-(carboxamid)verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1, in der

10 R_1 Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, Pyridyl, 6-Chlorpyridyl darstellt,

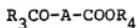
R_2 tert.-Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1,2,2-Tetramethylpropyl bedeutet,

15 A eine Einfachbindung, Methylen, Ethylen, Vinylen, Phenylen, die Gruppe $-CH_2-S-CH_2-$, einen bivalenten Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

20 sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Erkrankungen.

25 5. Bis-(carboxamid)verbindungen gemäß Ansprüchen 1-4 zur Prophylaxe der akuten und chronischen ischämischen Herzkrankheit, zur Therapie des Hochdruckes sowie zur Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

18-02-63

6
- 28 -

(III)

überführt, anschließend diese Verbindung III mit einem Amin der Formel IV



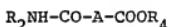
(IV)

5 oder einen Amin der Formel VIII

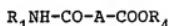


(VIII)

zu der Verbindung V bzw. Va umsetzt

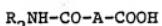


(V)

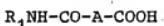


(Va)

10 anschließend in bekannter Weise die Verbindungen V bzw. Va in eine Carbonsäure der Formeln VI und VIIa umwandelt

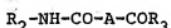


(VI)

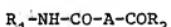


(VIIa)

15 anschließend diese Verbindungen in bekannter Weise in die Verbindungen VII bzw. VIIa überführt



(VII)



(VIIa)

18.02.63

und anschließend diese Verbindungen VII bzw. VIIa mit einem Amin der Formel IV oder VIII umsetzt, oder

- b) eine Verbindung der Formel IX

5



mit einem Amin der Formel IV oder VIII zu einer Verbindung der Formel VI oder VIIa umsetzt



- 10 anschließend diese Verbindung in bekannter Weise in die Verbindungen VII bzw. VIIa überführt,



- 15 und anschließend diese Verbindungen VII bzw. VIIa mit einem Amin der Formel IV oder VIII umsetzt, wobei

A, R₁ und R₂ die in den Ansprüchen 1-4 und 6 angegebene Bedeutung besitzen und

R₃ für einen elektronenziehenden Rest steht
und

R₄ eine Alkylgruppe darstellt, die gegebenen-
falls 1-3 fach substituiert ist durch Chlor,
5 Methoxy, Cyano, Nitro, Phenyl, Carboxy,
Carboxymethyl und/oder 4-Nitrophenyl.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen E/ABC

17. Feb. 1983

Biscarboxamide zur Bekämpfung von Erkrankungen sowie
Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Bis-(carboxamid)-verbindungen der
Formel I



zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen,
5 mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung, einige neue Ver-
bindungen der Formel I, sowie Arzneimittel enthaltend
als Wirkstoff Verbindungen der Formel I.

In der Formel I bedeuten:

R₁ einen Arylrest mit bevorzugt 6-10 C-Atomen,
10 wie beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, der ge-
gebenenfalls, bevorzugt 1-3 mal, substituiert ist
durch gleiche oder verschiedene Substituenten
aus der Gruppe Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom),
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylmer-
15 capto, jeweils C₁-C₄-Dialkylamino, C₁-C₄-Mono-

alkylamino, Hydroxy, Mercapto, Amino, Nitro,
Cyano, Trifluormethyl, oder einen Heteroarylrest
mit 5-6 Ringatomen, wobei 1 oder 2 Atome Stick-
stoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, bevorzugt
aus der Gruppe Furyl, Thiophenyl, Pyrryl, Imida-
zyl, Pyridyl, Pyrimidyl, der gegebenenfalls ein-
fach substituiert ist aus der Gruppe Halogen
(z.B. Fluor, Chlor, Brom), Trifluormethyl, Ni-
tro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-
Alkylmercapto,

10

R₂ einen verzweigten Alkylrest mit bevorzugt 4-
10 C-Atomen oder einen Cycloalkylrest mit be-
vorzugt 6-10 C-Atomen,

15

A eine Einfachbindung, einen Alkylenrest mit be-
vorzugt 1-5 C-Atomen, einen Alkenylrest mit be-
vorzugt 2-6 C-Atomen, eine Gruppe der Formel
-CH₂-S-CH₂- oder -CH₂-O-CH₂-, einen bivalenten
Cycloalkylenrest mit bevorzugt 4-6 C-Atomen,
einen bivalenten Cycloalkenylrest mit bevorzugt
4-6 C-Atomen, einen bivalenten Cycloalkenylrest
mit bevorzugt 6-7 C-Atomen, einen Arylenrest
mit bevorzugt 6-10 C-Atomen, einen Aralkylen-
rest mit bevorzugt 8-10 C-Atomen, einen biva-
lenten Heteroalkylrest mit 5-6 Ringatomen,
wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder
Schwefel sind, bevorzugt aus der Gruppe Furan,
Thiophen, Imidazol, Pyrrol, Oxazol, Thiazol,
Pyrazol, Pyrazin, Pyridin

20

25

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Salze sind beispielsweise Hydrochloride, Hydrogen-sulfate, Sulfate, Hydrogenphosphate, Acetate, Maleate, Benzoate, Citronate, Tartrate oder Lactate.

Von besonderem Interesse sind Verbindungen der Formel I,
5 in der

- R₁ einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls
10 1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder ver-
schiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen
(z.B. Fluor, Chlor, Brom), Trifluormethyl, Nitro,
Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Alkylmercapto, jeweils C₁-C₄-Dialkylamino,
oder einen Heteroarylrest mit 5-6 Ringatomen dar-
15 stellt, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauer-
stoff oder Schwefel sind, bevorzugt aus der
gruppe Furyl, Thiophenyl, Pyridyl, Pyrimidyl,
der gegebenenfalls einfach substituiert ist aus
der Gruppe Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom),
Trifluormethyl, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-
C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylmercapto,
- 20 R₂ einen verzweigten C₄-C₁₀-Alkylrest oder einen
C₆-C₁₀-Cycloalkylrest darstellt,
- A eine Einfachbindung, einen C₁-C₅-Alkylenrest,
einen C₂-C₆-Alkenylrest, einen bivalenten C₄-
C₆-Cycloalkylenrest, eine Gruppe der Formel
25 -CH₂-S-CH₂- oder -CH₂-O-CH₂- einen bivalenten
C₆-C₇-Cycloalkenylrest, einen C₆-C₁₀-Arylenrest
oder einen Heteroarylrest aus der Gruppe Furan,
Thiophen, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Pyrazol,
Pyrazin oder Pyridin darstellt,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Besonders hervorgehoben seien Verbindungen der Formel I,
in der

- 5 R₁ einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls
1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder ver-
schiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen
(z.B. Fluor, Chlor, Brom), Trifluormethyl, C₁-
C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylmercapto,
oder Pyridyl oder Pyrimidyl darstellt, welche
10 gegebenenfalls einfach substituiert sind aus
der Gruppe Halogen (u.B. Fluor, Chlor), Tri-
fluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-
Alkylmercapto,
- 15 R₂ einen verzweigten C₄-C₁₀-Alkylrest darstellt,
A eine Einfachbindung, einen C₂-C₄-Alkylen oder
Alkenylrest darstellt oder eine Gruppe der For-
meln -CH₂-S-CH₂ oder -CH₂-O-CH₂- bedeutet, oder
eine Phenylengruppe oder einen bivalenten He-
teroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen,
20 Imidazol, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Insbesonders seien Verbindungen der Formel I ge-
nannt, in der

R₁ Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, Pyridyl, 6-Chlorpyridyl darstellt,

R₂ tert.-Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1,2,2,-Trimethylpropyl, 1,1,2,2-Tetramethylpropyl bedeutet,

5

A eine Einfachbindung, Methylen, Ethylen, Vinylen, Phenylen, die Gruppe -CH₂-S-CH₂-, einen bivalenten Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

10 sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

Im einzelnen seien folgende Reste aufgeführt:

a) für R₁:

15 Phenyl, Naphthyl, Phenyl, Naphthyl, Methylphenyl, n-Butylphenyl, Methoxyphenyl, Ethoxyphenyl, (n-Butoxy)phenyl, (Methylthio)phenyl, (n-Butylthio)phenyl, (Dimethylamino)phenyl, (Dibutylamino)phenyl, (Methylamino)phenyl, (Butylamino)phenyl, Chlor-phenyl, Bromphenyl, Fluorphenyl, Chlor-(methyl)phenyl, Dimethylphenyl, (Hydroxy)-(methyl)phenyl, (Mercapto)-(methyl)phenyl, Trimethylphenyl, Chlor-methoxyphenyl, Dichlorphenyl, Trichlorphenyl, Chlor-nitrophenyl, Methyl-nitrophenyl, Chlor-(trifluormethyl)phenyl, Di(trifluormethyl)phenyl, Ethyl-(methyl)phenyl, Dichlor-methoxyphenyl, Chlor-(methylthio)phenyl, (Hydroxy)-(methyl)phenyl, Chlor-hydroxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Diethoxyphenyl, Chlor-dimethoxyphenyl,

20

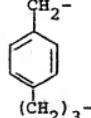
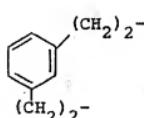
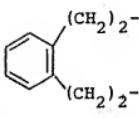
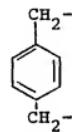
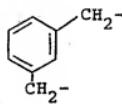
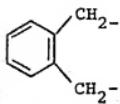
25

b) für R₂:

5 tert.-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl,
 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,1,2-Tri-
 methylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1,1,3-Trimethyl-
 butyl, 1,1-Diethylpropyl, 1,1-Diethylbutyl, 1,1,2-
 Triethylbutyl, 1,1,2,2-Tetramethylpropyl, Cyclohexyl,
 Cyclooctyl, Adamantyl,

c) für A:

10 Methylen, Ethylen, Ethyleniden, Propylen, Propyldien,
 Trimethylen, Isopropyliden, Butyleniden, Ethylethylen,
 s-Methyltrimethylen, Tetramethylen, 1,2-Dimethyl-
 ethylen oder 2-Methyltrimethylethylen, Vinylen, Pro-
 penyen, Butenylen, Pentenylen, Butadienylen,
 Pentadienylen, Cyclohexan, Cyclopantan, Cyclobutan,
 15 Cyclohexen, Cyclohexadien, Cyclopenten, Cyclohepta-
 dien, Cycloheptatrien, Phenylén, Tolylen, Xylen,
 Naphthylen, Aralkylenreste der Formeln:



Beispielhaft seien folgende Verbindungen genannt:

1. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxamid
2. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxamid
3. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-fumaramid
5. 4. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-fumar-
amid
5. N-Phenyl-N'-(2,3,3-trimethylpropyl)-succinamid
6. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succin-
amid
10. 7. N-Phenyl-N'-(2,2-dimethylpropyl)-succinamid
8. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodiglykol-
säureamid
9. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodi-
glykolsäureamid
15. 10. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-phtalamid
11. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-
phtalamid
12. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(2,2-dimethylpropyl)-phtalamid
13. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephthalamid
20. 14. N-(2-Ethoxy)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephthalamid
15. N-(2-Ethoxy)-N'-(2,2-dimethylpropyl)-terephthalamid
16. N-Phenyl-N-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid
17. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-iso-
phthalamid
25. 18. N-(4-Hydroxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-
phtalamid
19. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxalamid
20. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxalamid
21. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-fumaramid
30. 22. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succinamid

23. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succinamid
24. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodigly-
kolsäureamid
25. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodigly-
5 kolsäureamid
26. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-phtalamid
27. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephthal-
amid
28. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephalamid
10 29. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid
30. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid
31. N-(6-Chlor-3-pyridyl)-N'-(" ")-phthalamid
32. N-(3-Pyridyl)-N'-(" ")-furandicarbonamid
33. N-(4-Pyridyl)-N'-(" ")-pyrazin-2,3-dicar-
bonamid
15 34. 3-/N-(1,2,2-Trimethylpropyl)-carbamoyl⁷-pyridin-2-
carbonsäure-N-(3-pyridyl)-amid
35. 2-/N-(1,2,2-Trimethylpropyl)-carbamoyl⁷-pyridin-3-
carbonsäure-N-(3-pyridyl)-amid.

20 Insbesondere seien genannt:

1. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodigly-
kolsäureamid
2. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-phtalamid.

Die Erfindung betrifft weiterhin neue Verbindungen der
25 Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß

R₁ einen eingangs beschriebenen Heteroarylrest darstellt,

16.02.83

- 9 -

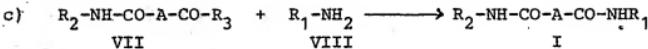
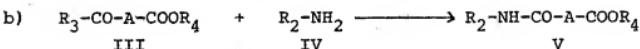
A und R₂ die bereits erwähnte Substituentendefinition besitzt,

mit der Ausnahme, daß A keine Einfachbindung darstellt, falls R₁ eine Pyridylgruppe bedeutet.

- 5 Die beschriebenen Verbindungen der Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahrensvarianten erhalten:

A.

Die Variante A ist durch folgendes Schema gekennzeichnet:



A, R₁ und R₂ besitzen die bereits angegebenen Bedeutungen.

R₃ steht für einen elektronenziehenden Rest, wie er in der Peptidchemie zur Aktivierung einer Carbonsäuregruppierung üblich ist (Houben-Weyl 15/2 (1974); Schröder, Lübbe, The Peptides Vol. 1 (1965)).

- 5 R₄ steht für einen geraden oder verzweigten Alkylrest, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls 1-3 Reste aus der Gruppe Chlor, Methoxy, Cyano, Nitro, Phenyl, Carboxy, Carboxymethyl, 4-Nitrophenyl trägt, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, t-Butyl, 2,2,-Tri-
- 10 chlorethyl, Methoxymethyl, Cyanomethyl, Nitromethyl, Phenylmethyl, Diphenylmethyl, Carboxymethyl, Methylcarboxymethyl, 4-Nitrophenylmethyl, 2-Cyanoethyl, 2-Chlorethyl, 2-Nitroethyl.

15 Im Verfahrensschritt ⑥ kann statt eines Amins der allgemeinen Formel (IV) auch ein Amin der allgemeinen Formel (VIII) eingesetzt werden, wenn im Verfahrensschritt ⑦ die Amine (IV) und (VIII) ebenfalls vertauscht werden.

20 In der Verfahrensvariante A wird im Schritt ⑤ die Aktivierung der Carbonsäure (II) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) nach in der Literatur (Houben-Weyl 15/2 (1974)) beschriebenen Verfahren vorgenommen.

25 Im Verfahrensschritt ⑥ wird dieses reaktive Carbonsäure-derivat (III) mit einem Amin der allgemeinen Formel (IV) umgesetzt bei bevorzugt -70°C bis 40°C, insbesondere -70°C bis 5°C. Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N,N-Dimethylanilin erfolgen.

18.02.63

Als Lösungsmittel kommen in Frage: chlorierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Ether, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, aromat. Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol oder Toluol, Acetonitril, Nitromethan, DMF, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin, Essigester, Aceton.

Die Umsetzung kann unter Inertgasatmosphäre, z.B. Stickstoff, Kohlendioxid, Argon, durchgeführt werden, wird im allgemeinen aber unter Luft durchgeführt.

10 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei dieser Umsetzung kann das Mol-Verhältnis des Amins IV oder VIII zu dem aktivierten Carbonsäurederivat (III) in einem Bereich von 10:1 bis 0,1:1 variiert werden. Vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich, der zwischen 2:1 und 0,5:1 liegt.

20 Im Verfahrensschritt ⑤ wird die Verbindung der allgemeinen Formel (VI) bzw. (Va) in eine Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) bzw. (VIa) umgewandelt. Dabei wird die Verbindung (V) bzw. (Va) hydrolysiert. Die Hydrolyse wird in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, oder in einem Gemisch von Wasser mit einem internen organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, 25 Dioxan, Tetrahydrofuran unter Erhitzen auf den Siedepunkt des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches in Gegenwart einer Base, beispielsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid, wie Natrium- oder Magnesiumhydroxid, ein Alkalimetallcarbonat, wie Natrium- oder Ka-

18-00-83

80

- 12 -

liumcarbonat, oder ein Alkalimetallalkoxid, wie Natrium-methylat oder Kalium-tert.-butylat, durchgeführt.

- Im Verfahrensschritt ④ erfolgt die Aktivierung der im Verfahrensschritt ③ erhaltenen Verbindungen (VI) bzw. 5 (VIA) zu einer Verbindung (VII) bzw. (VIIa) nach in der Literatur beschriebenen Verfahren (Houben-Weyl 15/2 (1974) und darin zitierte Literaturstellen).

Die erhaltene Verbindung (VII) bzw. (VIIa) wird mit einem Amin der allgemeinen Formel (VIII) oder (IV) bei -70°C 10 bis 40°C, insbesondere bei -60°C bis 10°C umgesetzt. Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder N,N-Dimethylanilin erfolgen. Als Lösungsmittel für die Umsetzung kommen in Frage:

15 chlorierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan,

Ether, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan,

20 aromat. Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Toluol, Acetonitril, Nitromethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin, Essigsäureethylester, Aceton.

Die Umsetzung kann unter Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei dieser Umsetzung kann das Mol-Verhältnis des Amins VIII zu den reaktiven Carbonsäurederivat VII in einem Bereich von 10:1 bis 0,1:1 variiert werden. Vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich, der zwischen 2:1 und 0,5:1 liegt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (VII) gehören, je nach der Bedeutung des Restes R₃, folgenden Substanzklassen an und sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren hergestellt werden:

- 10 Ethoxycarbonyl- und Diethoxycarbonyl-methylester, 2-Oxo-propylester, 2-Diethylaminoethylester, Brommethylester, Cyanmethylester, Aminoacetyl-methylester, Propargyl-ester, Glykolsäureester, Ribosylester, Phenylester, Nitrophenylester, Dinitrophenylester, Dichlor-nitrophenylester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Pentafluorphenylester, 4-Methylsulfonylphenylester, Phenyl-azophenylester, 4-Cyanphenylester, Chinolyl-(8)-ester, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-chinolylester, Pyridyl-(3)-ester, 2-Hydroxyphenylester, 4-Nitro-guaia-cylester, 4-Dimethylaminophenylester, 4-Aminosulfonyl-phenylester, 4-(Acetylamino-sulfonyl)-phenylester, 4-Propionyl-phenylester, Vinylester, 1-Methyl-2-acetyl-vinylester, 2,2-Diphenylvinylester, 2-Cyan-2-phenylvinyl-ester, Methoxy-methylester, Tetrahydropyranyl-(2)-ester,
- 15 1-Methoxy-vinylester, 1-Ethoxy-vinylester, Dimethylamino-vinylester, N,N'-Dicyclohexylactimester, N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-lactimester, 2-Hydroxypyridyl-ester, O-Acyl-N,N-dimethyl-hydroxylamine, O-Acyl-N,N-
- 20
- 25

18-02-83

22

- 14 -

- diethyl-hydroxylamine, O-Acyl-N,N-dibenzyl-hydroxylamine,
(N-Hydroxy-piperidin)-ester, O-Acyl-N-isopropyliden-hy-
droxylamine, (N-Hydroxy-pivaloamid)-ester, (N-Hydroxy-
benzamid)-ester, (1,2-Dihydro-pyridonyl-(1))-ester, (N-
5 Hydroxy-succinimid)-ester, (N-Hydroxyglutarimid)-ester,
(N-Hydroxy-phthalimid)-ester, (N-Hydroxychinolinsäure-
imid)-ester, O-Methyl-Kohlensäureanhydride, O-Ethyl-Koh-
lensäureanhydride, O-Isobutyl-Kohlensäureanhydride, O-
Benzyl-Kohlensäureanhydride, O-Phenyl-Kohlensäureanhydride,
10 2-Ethylbuttersäureanhydride, 2,2-Dimethyl-propionsäure-
anhydride, Diphenylessigsäureanhydride, Benzoësäureanhydri-
de, 4-Methoxybenzoësäureanhydride, O,O-Dibenzylphosphor-
säureanhydride, O,O-Di-(4-nitrobenzyl)-phosphorsäureanhy-
dride, Methansulfonsäureanhydride, Benzolsulfonsäureanhy-
dride, 4-Methylbenzolsulfonsäureanhydride, 4-Nitrobenzol-
15 sulfonsäureanhydride, 4-Methoxybenzolsulfonsäureanhydride,
4-Nitrobenzolsulfonsäureanhydride, 4-Methoxybenzolsulfon-
säureanhydride, Trifluormethylsulfonsäureanhydride, Non-
fluorbutylsulfonsäureanhydride, Phenylthioester, 4-Nitro-
phenylthioester, Phenylselenoester, Carbonsäureazide,
Carbonsäureimidazolide, Carbonsäure-1,2,4-triazolide,
Carbonsäure-1,2,4-oxadiazolinone-(5), Carbonsäurechloride,
Carbonsäurebromide, Carbonsäurejodide, Carbonsäurecyanide.
20

Die Amine der Formeln IV und VIII sind ebenfalls bekannt.

- 25 Namentlich seien folgende Amine der Formel IV angegeben:

t-Butylamin, 1,1-Dimethylpropylamin, 2,2-Dimethylpropyl-
amin, 1,2,2-Trimethylpropylamin, 1,1-Dimethylbutylamin

1,1,2-Trimethylpropylamin, 1-Ethyl-1-methylpropylamin,
1,1,3-Trimethylbutylamin, 1,1-Diethylpropylamin, 1,1-Diethylbutylamin, 1,1,2-Triethylbutylamin, 1,1,2,2-Tetra-methylpropylamin.

- 5 Namentlich seien folgende Amine der Formel VIII aufgeführt:

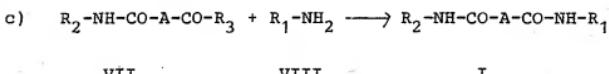
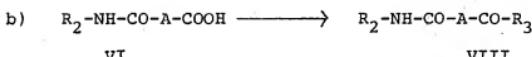
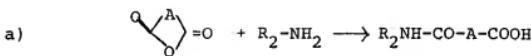
Anilin, Naphthylamin, Amino-(n-butyl)benzol, Amino-(methoxy)benzol, Amino-(ethoxy)benzol, Amino-(n-butoxy)benzol, Amino-(methylthio)benzol, Amino-(n-butylthio)benzol,
10 Amino-(dimethylamino)benzol, Amino-(dibutylamino)benzol, Amino-(methylamino)benzol, Amino-(n-butylamino)benzol, Amino-chlorbenzol, Amino-brombenzol, Amino-fluorbenzol, Amino-(chlor)-(methyl)benzol, Amino-dimethylbenzol,
15 Amino-(hydroxy)-(methyl)benzol, Amino-(mercapto)-(methyl)-benzol, Amino-trimethylbenzol, Amino-chlor-methoxy-benzol, Amino-dichlorbenzol, Aminotrichlorbenzol, Amino-chlor-nitrobenzol, Amino-methyl-nitrobenzol, Amino-chlor-(trifluormethyl)benzol, Amino-bis(trifluormethyl)benzol, Amino-ethyl-methylbenzol, Amino-dichlor-methoxybenzol,
20 Amino-chlor-(methylthio)benzol, Amino-hydroxy-(methyl)-benzol, Amino-chlor-hydroxybenzol, Amino-dimethoxybenzol, Amino-diethoxybenzol, Amino-chlor-dimethoxybenzol.

- B. Die Verfahrensvariante B ist durch folgendes Schema gekennzeichnet:

18.02.63

24

- 16 -



Die Verfahrensschritte (b) und (c) der Variante II entsprechen den Schritten (d) und (e) der Variante A.

Im Verfahrensschritt (a) wird ein cyclisches Anhydrid der allgemeinen Formel (IX) mit einem Amin der allgemeinen Formel (IV) oder (VIII) bei -20°C bis $+60^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei 0°C bis 30°C , in einem inerten Lösungsmittel wie einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, einen Ether, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, oder Toluol oder in Acetonitril, Nitromethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin, Essigsäureethylester, Aceton umgesetzt.

Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder N,N-Dimethylanilin erfolgen.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem
5 Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man
bei Normaldruck.

Die Amine (IV) und (VIII) können im Verfahrensschema mit-
einander vertauscht werden.

Bei dieser Umsetzung kann das Mol-Verhältnis des Amins
10 IV oder VIII zu dem cyclischen Carbonsäureanhydrid IX in
einem Bereich von 10:1 bis 0,1:1 variiert werden. Vorzugs-
weise arbeitet man in einem Bereich, der zwischen 2:1 und
0,5:1 liegt.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten Amine, Dicar-
15 bonsäuren und Dicarbonsäureanhydride sind bekannt und/
oder leicht herstellbar (Houben-Weyl 8 (1952); Sandler,
Karo, Organic Functional, Group Preparations, Vol. I und
III (1972); Patei, The Chemistry of Functional Groups,
Supplement B: The chemistry of acid derivatives, Part. 1
20 (1979); Anschutz, Biernaux, Liebigs Annalen 273, 68; Weg-
scheider, Perndanner, Anspitzer, Monatshefte für Chemie
31, 1258; Cohen, De Pennington, J. Chem. Soc. 113, 63).

Die Verbindungen der Formel I haben ein breites und viel-
seitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum und über-
25 raschend lange Wirkungsdauer, sie sind daher zur Be-
kämpfung von Erkrankungen sehr gut geeignet.

Im einzelnen konnten im Tierexperiment folgende Hauptwirkungen nachgewiesen werden:

1. Der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße wird unter der Wirkung der Verbindungen stark vermindert.
5 Diese gefäßspasmolytische Wirkung kann im gesamten Gefäßsystem stattfinden, oder sich mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten (wie z.B. dem Zentralnervensystem) manifestieren. Die Verbindungen eignen sich daher besonders als Cerebraltherapeutika.
10
2. Die Verbindungen senken den Blutdruck von normotonen und hypertonen Tieren und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund
15 dieser Eigenschaften zur Prophylaxe der akuten und chronischen ischämischen Herzkrankheit im weitesten Sinne, zur Therapie des Hochdrucks sowie zur Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die
20 üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei
25 soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

16.02.63

27
- 19 -

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei 5 z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-Lösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie 10 Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-(Sesam-Öl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker), 15 Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder 25 intravenös. Im Falle der oralen Anwendung könne Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen,

wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablottieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,05 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/kg Körperegewicht pro Tag.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körperegewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und der individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindest-

16.02.63

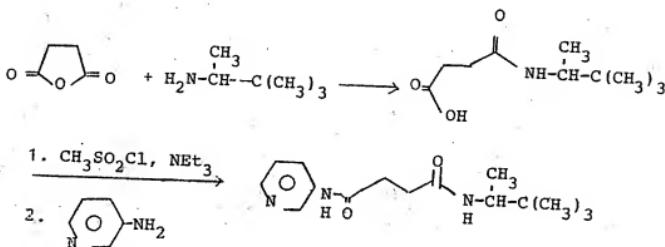
29

- 21 -

menge auszukommen, während in anderen Fällen die ge-
nannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle
der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert
sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu ver-
teilen. Für die Applikation in der Humanmedizin
ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinnge-
mäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

Folgende Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1 (Variante B)



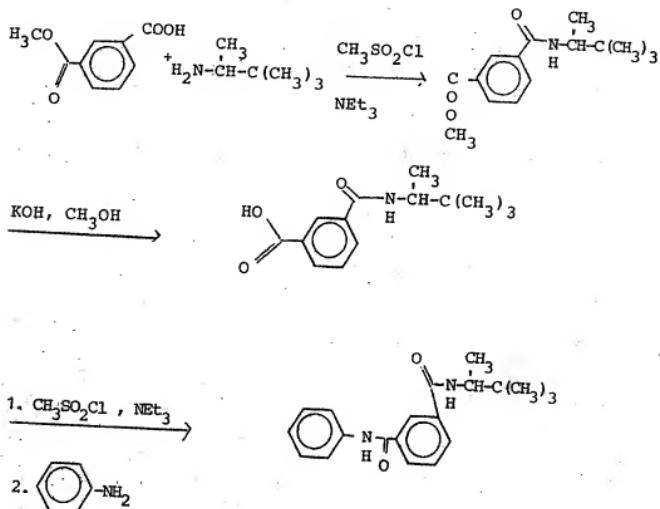
N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succinamid

- 5 10 g Bernsteinsäureanhydrid werden in 150 ml Essigester gelöst und mit 10 g 3,3-Dimethyl-2-butylamin in 150 ml Essigester versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Man erhält so 20 g Bernsteinsäure mono
- 10 10 g (1,2,2-trimethylpropyl)amin als Öl. Dieses wird in 100 ml Methylenchlorid gelöst, mit 20 g Triethylamin versetzt und auf -50°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 10 g Methansulfonsäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid zuge tropft. Man lässt 30 Min. bei -50°C nachröhren und gibt
- 15 10 g 3-Aminopyridin in 30 ml Methylenchlorid zu dem Reaktionsgemisch. Der Ansatz wird noch 16 h bei Raumtem peratur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch 3 x

mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 95/5 als Laufmittel chromatographiert.

- 5 Die produkthaltigen Fraktionen kristallisierten nach dem Eindampfen aus. Nach Aufschlämmen in Ether wurden die Kristalle abgesaugt. Man erhält so 15 g (54 % der theor. Ausbeute) der Titelverbindung, die einen Schmelzpunkt von 130-133°C aufweist.

10 Beispiel 2 (Variante A)



18.02.63

38

- 24 -

N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid

- 16,8 g Isophthalsäuremonomethylester werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 g Triethylamin versetzt. Bei -50°C werden dann 10 g Methansulfonsäurechlorid in
- 5 10 ml Methylenchlorid zugetropft. Man lässt 30 Min. bei -50°C nachröhren und gibt dann 10 g 3,3-Dimethyl-2-butylamin in 20 ml Methylenchlorid zu. Nach 16 stündigem Röhren bei Raumtemperatur wird 3 x mit 2n Schwefelsäure und 3 x mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so 19,5 g schwach gelbes, öliges Isophthalsäuremethylester-(1,2,2-trimethylpropyl)amid, die in 200 ml Ethanol gelöst und mit 40 ml 45 % NaOH versetzt werden. Das Reaktionsgemisch wird 10 h bei RT
- 15 stehen gelassen, dann mit 1 l Wasser verdünnt und 2 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 2n Schwefelsäure angesäuert und 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Letztere organische Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen erhält man 12,9 g weißes, kristallines Isophthalsäuremono-(1,2,2-trimethylpropyl)amid vom Schmelzpunkt 210-212°C.
- 12,9 g dieser Säure werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 10,5 g Triethylamin versetzt. Bei -50°C werden 5,4 g Methansulfonsäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid zugetropft. Man lässt 30 Min. bei -50°C nachröhren und gibt dann 4,8 g Anilin in 5 ml Methylenchlorid zu. Man lässt 16 h bei Raumtemperatur röhren und extrahiert die Reaktionslösung dann 2 x mit 2 n Schwefelsäure. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und
- 20
- 25

eingedampft. Der kristalline Rückstand wird in Ether aufgeschlämmt und abgesaugt. Man erhält so 12,5 g (74 % der theoretischen Ausbeute) der Titelverbindung, die einen Schmelzpunkt von 216-218°C aufweist.

5 Beispiel 3 bis 35

Die Herstellung weiterer Verbindungen der allgemeinen Formel I ist in der nachfolgenden Tabelle 1 erläutert. In der Spalte "Methode" ist die Art der Umsetzung angegeben, nach der die Produkte der jeweiligen Beispiele hergestellt werden; vgl. die entsprechenden Methoden in den vorstehenden Beispielen.

Tabelle 1

Lè A 22 134

Beispiel-Nr.	A	R ₁	R ₂	Methode	Ausbeute	FP $\frac{1}{2} \delta / \gamma$	$\frac{1}{2} \delta C / \gamma$
3	Einfach- bindung		CH_3 $-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	B	17	116-118	
4	Einfach- bindung	 OC_2H_5	"	B	21	96- 98	
5			"	B	42	205-210	
6		 OC_2H_5	"	B	35	242-244	
7	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	 OC_2H_5	"	A	56	183-139	
8	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		"	A		60	152-153

35
23
18.02.83

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel A	A	R ₁	R ₂	Methode	Ausbeute %	Fp °C
9	-CH ₂ -CH ₂ -	—	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	A	38	162
10	-CH ₂ -S-CH ₂ -	—	CH ₃ -CH-C(CH ₃) ₃	A	38	88-90
11	-CH ₂ -S-CH ₂ -	OC ₂ H ₅	"	A	42	78
12		—	—	A	43	210
13		OC ₂ H ₅	"	A	32	125
14		OC ₂ H ₅	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	A	46	155-157

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Lie A 22 134

Beispiel A	A	R ₁	R ₂	Methode	Ausbeute %	Fp °C	$\frac{F_p}{\text{C}_7}$
15			CH_3 $-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	B	9	225-230	28
16			"	B	41	168-169	
17			OC_2H_5 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	B	56	170-173	
18			OC_2H_5 CH_3 $-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	B	63	145-147	
19	Einfach- bindung		CH_3 $-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	B	20	133-135	
20	Einfach- bindung		"	B	14	132-135	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel-Nr.	A	R ₁	R ²	Methode	Ausbeute %	E _p [°C]
21			CH_3 $-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	B	20	238-240
22	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		"	A	49	158-160
23	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		"	A	54	130-133
24	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$		"	A	4	126-127
25	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$		"	A	6,5	39
26			"	A	39	210-211

Le A 22 134

- 30 -
38

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel-Nr.	A	R ₁	R ₂	Methode	Ausbeute %	F _P / °C
27	-C ₆ H ₄ -	pyridin-	CH ₃ -CH-C(CH ₃) ₃	B	40	254
28	-C ₆ H ₄ -	pyridin-	"	B	56	170-173
29	-C ₆ H ₄ -	pyridin-	"	B	38	204-208
30	-C ₆ H ₄ -	pyridin-	"	B	55	192-202
31	-C ₆ H ₄ -	2-chloro-pyridin-	"	B	31	232-233
33		2-pyridyl	"	B	46	96

16.02.63

39

- 31 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel-Nr.	A	R ₁	R ₂	Methode	Ausbeute %	$\frac{mp}{^{\circ}C}$
34			$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{matrix}$	B	5	197-199
35			"	B	51	62-66

3305569

18-02-63

40

- 32 -

Die in der folgenden Tabelle angeführten Verbindungen senken an der spontan hypertensiven Ratte den Blutdruck um mindestens 15 mm/Hg. Angegeben ist die niedrigeste noch wirksame, orale Dosis.

Beispiel-Nr.	Dosis /mg/kg KG p.o./
	12
	10
5	13
	10
	26
	3